

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-29638

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月2日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	F I
C 0 8 G 77/00 73/02 77/452 77/54		C 0 8 G 77/00 73/02 77/452 77/54
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁)		
(21) 出願番号	特願平10-151400	(71) 出願人 590001418
(22) 出願日	平成10年(1998) 6月1日	ダウ・コーニング・コーポレーション DOW CORNING CORPORA TION アメリカ合衆国ミシガン州ミッドランド (番地なし)
(31) 優先権主張番号	0 8 / 8 6 7 1 4 3	(71) 出願人 591184459
(32) 優先日	1997年6月2日	ミシガン モルキュラー インスティテュ ト アメリカ合衆国, ミシガン 48640, ミッ ドランド, ウエスト セント アンドリュ ース ロード 1910
(33) 優先権主張国	米国 (U S)	(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 半径方向に積層した共重合体デンドリマーを含む組成物

(57) 【要約】

【課題】 有機ケイ素を含むデンドリマーを提供すること。

【解決手段】 親水性ポリ(アミドアミン)又はポリ(プロピレンイミン)内部及び疎水性有機ケイ素外部を有する放射状に積層した共重合体デンドリマーを含む組成物であって、前記共重合体デンドリマーが溶剤の存在下で-NH<sub>2</sub>表面基を有する親水性デンドリマーを有機ケイ素化合物と反応させることにより得ることができるものである組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性ポリ（アミドアミン）又はポリ（プロピレンイミン）内部及び疎水性有機ケイ素外部を有する半径方向に層層した共重合体 dendrimer を含む組成物であって、前記共重合体 dendrimer が溶剤の存在下で  $-NH_2$  表面基を有する親水性 dendrimer を有機ケイ素化合物と反応させることにより得られるものである組成物。

【請求項2】 有機ケイ素化合物が  $XSiR_n$ 、 $Y_{(1-n)}$ 、又は  $XR''$ 、 $Y_{(1-n)}Si(OSiR'')_n$ 、 $OSiR''$ 、 $Y_{(1-n)}$ 、（式中、 $m$ は0～100の値であり、 $n$ は0、1、2又は3の値であり、 $p$ は0、1又は2の値であり、 $X$ は  $-NH_2$ 、と反応する基であり、 $R$ 、 $R'$  及び  $R''$  は1～6個の炭素原子を含むアルキル基、アリール基又はフルオロアルキル基であり、 $Y$ は  $-NH_2$ 、と反応しない基である）からなる群から選ばれる式により表わされる請求項1記載の組成物。

【請求項3】 水溶液の表面張力を減少させる方法であって、有効量の請求項1記載の共重合体 dendrimer を水溶液に加えることを含む方法。

【請求項4】 40 mN/m を超える表面圧を維持することができる広げた単層を水上に形成する方法であって、有効量の請求項1記載の共重合体 dendrimer を水表面に適用することを含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、(i) アンモニウム、エチレンジアミン、シスタミン (cystamine; 分子式:  $C_4H_{11}N_2S_2$ )、若しくは他のアミン、ジアミン又はトリアミンコアのポリ（アミドアミン）(PAMAM) dendrimer の有機ケイ素表面変性; (ii) アンモニウム、エチレンジアミン、シスタミン若しくは他のアミン、ジアミン又はトリアミンコアのポリ（プロピレンイミン）(PPI) dendrimer の有機ケイ素表面変性; 並びに (iii) 他のアミノ表面 dendrimer の有機ケイ素表面変性に関する。

【0002】 dendrimer とは、例えば Science Spectra、第5巻、第36頁（1996）に記載されているような第4のごく最近発見された種類の巨大分子構造物である樹枝状ポリマーの亜種を表す。Dendrimer は、線状の、ランダムに枝分かれ及び/又は架橋した構造物のように知られている古典的構造物のいかなるものよりも複雑であると同時に、規則的な、すなわち秩序のあるものである。理想的には、Dendrimer は、各繰返し単位毎に1つの分枝点を含み、分枝が繰返し存在する分枝の数学的に正確な共有結合列からなり、世代と呼ばれる同一数の層が、コアと呼ばれる中心原子又は原子群を取り囲んでいる。例えば、The Polymeric Materials Encyclopedia、第3巻、第1814～1830頁、CRC Press Inc., Boca Raton (1996) を参照されたい。

【0003】 dendrimer の調製のために開発された合成方法は通常高度の反応制御が可能であるため、これらのポリマーは、他の種類の合成巨大分子では知られていない非常に高度の構造規則性を伴って通常得られる。その結果、Dendrimer は、同等の分子量を有する古典的なポリマーとは著しく異なる構造上の特性を示す。The Polymeric Materials Encyclopedia、第3巻に記載されているこれらの特性には、特に、

(1) 比較的高い世代でもほとんど完全である、すなわち  $M_w/M_n$  値が1.0005程度の小さな値である等分子性;

(2) 世代毎に0.8～1 nm (8～10 Å) 程度の一定の増分をもって増加する非常に明確に規定される分子サイズであって、1～10 nm のナノスコピック範囲に及ぶ分子サイズ;

(3) 高い世代では高度に対称的なほぼ球形になる傾向のある規則的な長円形の分子形状; 並びに

(4) dendrimer 分子毎のエキソ (exo) 配向している多数の表面基に起因する、特に高い世代での、著しく高い官能性;

【0004】 これらの独特の構造上の特性のために、Dendrimer は、明らかに、在来種の巨大化合物及び構造物を使用することでは可能でなかった用途の刺激的な発展の可能性を与える。例えば、Current Opinion in Colloid and Interface Science 第1巻 (2)、第221頁 (1996) を参照されたい。

【0005】 その名称が暗示するように、Dendrimer は、コア、内部、及び外部表面を有すると考えられている樹枝状の三次元的ポリマーである。最初に明確に規定された dendrimer 種は、Scientific American、第272巻、第62～66頁 (1995年5月)、Donald A. Tomalia による「Dendritic Molecules」に記載されている PAMAM dendrimer である。

【0006】 有機ケイ素 dendrimer は現在では新しいのではないが、有機ケイ素種を含むポリ dendrimer (copolydendrimer) の概念はあまり知られていない。例えば、表面変性されたカルボシラン dendrimer は、Macromolecules、第28巻、第6657～6661頁 (1995)、Klaus Lorenz, Rolf Mulhaupt; 及び Holger Frey による「Carbosilane-Based Dendritic Polyols」に記載されている。これらの著者は、溶液及びエマルションの階層化におけるホスト-ゲスト系として、及び可能性のあるナノリアクター (nanoreactor) としてそれらの物質を使用することを提案している。しかしながら、Lorenz 等の開示したものは疎水性内部と親水性外部を有する dendrimer に関するものであり、一方、本発明は、親水性内部と疎水性外部を有する dendrimer に関するものであるため、Lorenz 等の開示したものは本発明とは逆である。

【0007】本発明は、その表面が不活性又は官能性有機ケイ素部分により部分的に又は完全に誘導体化されたポリ(アミドアミン)(PAMAM) dendrimer又は他の親水性 dendrimer を提供する。本明細書において、これらの dendrimer を半径方向に積層したコポリ(アミドアミン-有機ケイ素)(PAMAMOS) dendrimer として又は半径方向に積層したコポリ(プロピレンイミン-有機ケイ素)(PPIOS) dendrimer と呼ぶ。これは、親水性 PAMAM を親油性有機ケイ素表面 dendrimer に変換する親水性 PAMAM の 1 次有機ケイ素化である。

【0008】これらの dendrimer は、親油性(すなわち、親油性、疎水性)表面と親水性内部を含む。有機ケイ素アクリルエステル及びハロアルキルシランは有効な誘導体化剤である。

【0009】有機ケイ素部分が  $(CH_3)_3Si-$  に基づくものである場合には、不活性表面が生じる。例えば有機ケイ素部分が  $(CH_3)_2(CH_2=CH)Si-$  に基づくものである場合には、ビニル官能性表面が得られる。不活性又は無官能性のものは、保護、撥水性及び撥油性、剥離並びに消泡のための低表面エネルギーコーティングの新規成分として有用である。それらは、非常に優れた蒸気及び香味透過バリアー特性も提供する。表面上に非常に多数の反応性官能基を有するものは、接着促進剤及びプライマーとして適切なものでもある。さらに、表面が完全に誘導体化されていないものは PAMAM の水溶性を持ち続け、種々の浸潤、塗布及び可溶化用有機ケイ素



【0015】のように表される。

【0016】すなわち、本発明の PAMAM 及び PPI dendrimer は、それらの  $-NH_2$  基がそれぞれ： $XSIR_nY_{1-n}$ 、又は  $XR'Y_{1-n}$ 、 $Y_{1-n}$ 、 $Si(OSiR'')_mY_{1-m}$ 、 $OSiR''Y_{1-m}$  (式中、 $m$  は 0~100 の値であり、 $n$  は 0、1、2 又は 3 の値であり、 $p$  は 0、1 又は 2 の値である) により表されるシラン又はシロキサンにより変性されたものである。X は  $-NH_2$  と反応する任意の基、例えば、 $CH_2=CHCOO(CH_3)-$ 、 $-ClCH_2-$ 、 $-BrCH_2-$  又は  $I-CH_2-$  である。 $-NH_2$  と反応する他の基、例えばエポキシ、 $ClCO(CH_2)_2-$ 、 $R''OCO(CH_2)_2-$ 、 $-NCO-R'''-$  又は  $NCOCH_2CH=CH-$  を使用することもできる。ここで、これらの他の基において  $a$  は 1~6 の整数である。 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$  及び  $R''''$  は好ましくは 1~6 個の炭素原子を含むアルキル基、最も好ましくはメチル、フェニルのようなアリール基、又は  $-(CH_2)_2$ 、 $CF_3$ 、又は  $-(CH_2)_3$ 、

途に可能性のある有効な界面活性剤である。

【0010】制御された構造を有するこれらの丈夫な、共有結合し、転化されたポリマーミセルは、触媒、薬物送達、遺伝子治療、パーソナルケア (personal care) 及び農業用アジュバント製品のような分野における新種の送達用活性種を提供する。

【0011】本発明によると、半径方向に不均一な分子組成を有する dendrimer の合成は、親水性層と疎水性層の種々の組み合わせに基づく。すなわち、これらの dendrimer の組み合わされる構造単位は、-

$[(CH_2)_2-; -CO-NH-(CH_2)_2-; -N-]$  のような水溶性アミドアミン繰返し構造又は  $-(CH_2)_2-; -N-]$  のような水溶性ポリ(プロピレンイミン)繰返し構造 (a) と、疎水性有機ケイ素構造 (b) とである。

【0012】本発明の組成物は、疎水性有機ケイ素外部層を有する親水性ポリ(アミドアミン)(PAMAM)又はポリ(プロピレンイミン)(PPI)内部として組織化されたものである。前記有機ケイ素層の性質を変化させることができ、またコアの官能性、分枝の長さ及び官能性、並びに各異なる層の世代、すなわちそれらの相対的厚さを含む dendrimer 構造物自体の構造パラメータを変化させることもできる。

【0013】そのような dendrimer の一般構造及びそれらの形成は下記式：

【0014】

【化1】



$(CF_3)_2$ 、 $CF_3$  のようなフルオロアルキル基である。Y は  $-NH_2$  と反応しない基、例えばビニル基  $CH_2=CH-$ 、アリール基  $CH_2=CH-C_6H_5-$ 、 $-O$ 、 $R$ 、水素原子、トリオルガノシロキシ基又はフェロセニル基を表す。

【0017】本発明で使用されるそのような有機ケイ素化合物の代表的な例には、(3-アクリロキシプロピル)メチルジメチルシロキサン、(3-アクリロキシプロピル)ビス(ビニルジメチルシロキシ)メチルシロキサン、(3-アクリロキシプロピル)トリメチルシロキサン、ヨードメチルトリメチルシロキサン、クロロメチルトリメチルシロキサン及びクロロメチルジメチルシロキサンがある。

【0018】特に、PAMAMOS dendrimer は、種々のアクリロキシプロピル、クロロメチル又はヨードメチル官能性シランを使用し、種々の表面被覆面積に達するまでエチレンジアミンコアポリアミド dendrimer の表面を変性させることにより調整される。世代 3

(E3)のエチレンジアミンコア(EDA)ポリ(アミドアミン) dendrimerは、以下の幾つかの実施例において、E3のEDAコアPAMAM dendrimerとして呼ぶか、又は下記の工程概略図で円内に示したE3として省略して表す。

【0019】表面被覆面積が増加するにつれて、これら

の物質は不溶性になる。PAMAMは、最初に明確に規定されたdendrimer種であり、かつ、容易に入手できるという理由から、親水性内部として選択した。PAMAM dendrimerの分子特性を以下に示す。

【0020】

【表1】

アンモニアコアPAMAM dendrimer分子特性

世代	表面基数(2)	分子式	MW	直径Å	nm
0	3	$C_{15}H_{33}N_7O_3$	359	10.8	1.01
1	6	$C_{45}H_{93}N_{19}O_9$	1,044	15.8	1.58
2	12	$C_{105}H_{213}N_{43}O_{21}$	2,414	22	2.2
3	24	$C_{225}H_{459}N_{91}O_{45}$	5,154	31	3.1
4	48	$C_{465}H_{933}N_{187}O_{83}$	10,633	40	4.0
5	96	$C_{945}H_{1893}N_{379}O_{169}$	21,591	53	5.3
6	192	$C_{1905}H_{3813}N_{763}O_{361}$	43,507	67	6.7
7	384	$C_{3825}H_{7653}N_{1531}O_{765}$	87,340	80	8.0
8	768	$C_{7605}H_{15333}N_{3087}O_{1533}$	175,005	92	9.2
9	1536	$C_{15345}H_{30803}N_{6139}O_{3089}$	350,335	--	--
10	3072	$C_{30705}H_{61413}N_{12283}O_{6141}$	701,012	--	--

【0021】

【表2】

EDA コアPAMAM dendrimer分子特性

流体力学的半径(Å)

世代	表面基数	MW	SEC	DSV	SANS	nm
0	4	517	7.6	-	-	--
1	8	1,430	10.8	10.1	-	--
2	16	3,256	14.3	14.4	-	--
3	32	6,909	17.8	17.5	17.8	1.78
4	64	14,215	22.4	25.0	26.4	2.64
5	128	28,826	27.2	32.9	33.5	3.35
6	256	58,048	33.7	-	43.3	4.33
7	512	116,493	40.5	-	50.6	5.06
8	1024	233,383	48.5	-	-	--
9	2048	467,162	57.0	-	65.1	6.51
10	4096	934,720	67.5	-	-	--

7

【0022】上記の流体力学的半径は、0.1モル濃度クエン酸水溶液を使用して2.7のpHで25℃で決定したものである。各値は、線状ポリエチレンオキシド標準を対照として決定されるサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)、希薄溶液粘度測定法(DSV)及び小角中性子散乱(SANS)を使用して記録されたものである。

【0023】得られた生成物の表面活性は、水溶性のものに対してはウィルヘルミープレート法(Wilhelmy plate method)により、そして水不溶性のものに対してはラングミュアトラフ(Langmuir trough)により決定した。

【0024】例えば、PAMAMデンドリマー(世代

表3

デンドリマー番号	使用したシラン	公称MW(計算値)	-NH基の変性度(%)
1	$\text{ClCH}_2\text{SiMe}_3$	7,239	6
2	$\text{ClCH}_2\text{SiMe}_3$	7,955	19
3	$\text{ClCH}_2\text{SiMe}_3$	9,387	45
4	$\text{ClCH}_2\text{SiMe}_3$	11,976	91
5	$\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Vi}$	12,245	85

【0026】白金ウィルヘルミープレートを備えたCahn(商標)表面張力計を使用し、少なくとも10分間音波処理された水溶性デンドリマーの水溶液の表面張力を測定した。水不溶性デンドリマーの表面圧/面積の決定は、均展用溶剤としてクロロホルムを用い、KSV Instruments(商標)ラングミュアトラフを使用して実施した。

【0027】クロロメチルシラン変性に基づく水溶性デンドリマーに関し、対数濃度に対する水溶液の表面張力

10 表3は、 $^1\text{H-NMR}$ により決定した場合の転化度と計算された公称分子量を表すものである。表3において、Meはメチル基を表し、Viはビニル基を表す。

【0025】

【表3】

のプロットを行い、その結果を以下にまとめた。また、水不溶性デンドリマーに関し、面積に対する表面圧のプロットを行い、その結果を以下にまとめた。表4は、5種の変性されたデンドリマーの見かけ表面積( $A_L$ )を表すものである。可溶性種に関する値と不溶性種に関する値との間に一桁程度の違いがあることがはっきりと分かる。

【0028】

【表4】

表4

デンドリマー番号	$A_L$ ( $\text{\AA}^2$ /モル)	$\text{nm}^2$ /モル	溶解性
1	31	0.3	水溶性
2	87	0.9	水溶性
3	82	0.8	水溶性
4	954	9.54	水不溶性
5	1,057	10.6	水不溶性

【0029】ラングミュアトラフの不溶性デンドリマーに関するデータは、まずフィルムを圧縮し、次にそれを膨張させることにより行う測定により収集した。表面積は、加圧して分子を表面に凝集させた後、膨張相の開始時のゼロ圧力への外挿値から得た。これらの表面積は、

第4世代のPAMAMデンドリマーの予測される直径に対応するものであることが分かった。

【0030】可溶性デンドリマーの表面積は、ギブズ(Gibbs)の吸着等温式:  $A_L = 2.303 kT / [\delta \sigma / \delta \log c]$  (式中、 $A_L$  は表面の有限面積、Tは

50

温度、 $k$ はボルツマン定数、 $\sigma$ は表面張力、及び $c$ は濃度である)から計算した。この式は、正確な形態では濃度よりもむしろ活量を使用する近似形式である。

【0031】本発明のPAMAMOSデンドリマーは、著しい表面活性を示した。水溶性のものうち最も優れたものは水の表面張力を30mN/m未満まで低下させた。ギブズの吸着等温式による表面積は1nm<sup>2</sup>/モル(100Å<sup>2</sup>/モル)程度と驚くべきほど小さかった。より完全に疎水性化されたデンドリマーは、40mN/mを超える表面圧を維持することができる水上に広がった単層を形成した。トリメチルシリル及びビニルジメチルシリルにより処理されたデンドリマー変種の両方の分子当たりの表面積は、第4世代デンドリマーに対して予測された10nm<sup>2</sup>/モル(1,000Å<sup>2</sup>/モル)であった。

【0032】本発明をさらに詳細に説明するため及び本発明による半径方向に積層したPAMAMOSデンドリマーの製造方法及びそれらの特性を示すために次の実施例を示す。

#### 【0033】

##### 【実施例】

##### 実施例1

##### (3-アクリロキシプロピル)ジメチルシラン(A)によるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性

この実施例で使用する全てのガラス器具をまず加熱オーブン内で一晚乾燥させ、次に熱いうちに集成した。3口丸底反応フラスコに窒素入口と、栓ともう1つの栓が上部に位置する冷却器とを備え付け、幾分減圧になるように排気し、次いで数回の窒素-減圧バースサイクルを用いて火災乾燥させた。集成したガラス器具を室温、すなわち20〜25℃に冷却後、drierite(商標)上に通すことにより予め乾燥された窒素でこの装置を満たし、フラスコ上の栓を乾燥窒素の強い向流下で取り外し、ゴム隔膜を取り替えた。この集成体内の僅かな過圧を調節することができるように、冷却器の上部にゴム気球を取り付けた。前記オーブン内でシリンジも一晚乾燥させ、使用するまでデシケター内に保存した。デンドリマーを丸底フラスコ内で高真空下で一晚凍結乾燥させ、次に計量し(1.56g; 0.23ミリモル; 14.45ミリモルの-NH基)、乾燥窒素下に置き、フラスコにゴム隔膜を取り付けた。シリンジにより前記隔膜を通して無水メタノール(10ml)を加えた。デンドリマーが溶解したら、シリンジを用いて混合物を前記装置に移し入れた。(3-アクリロキシプロピル)ジメチルシラン(A; 4.2ml; 4.2g; 17.79ミリモル)を加え、混合物を窒素雰囲気下、攪拌しながら室温で24時間放置した。乾燥窒素の気流下でメタノールをまず蒸発させ、次に減圧下で蒸発させた。デンドリマーの変性度(%)は、<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)により決定した。(A)の60%は反応しており、従って-NH基

の74%は変性されていた。変性されたデンドリマーは、無水溶液中で保存する限り安定であった。重水素化クロロホルム(CDCI<sub>3</sub>)中での<sup>1</sup>H-NMRによるその特性評価は、0.02ppm(s; ≡ Si-CH<sub>3</sub>); 0.52ppm(m; -CH<sub>2</sub>-Si≡); 1.61ppm(m; -COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si≡); 2.4〜3.6ppm(PAMAMデンドリマープロトン); 3.40ppm(s; ≡ Si-O-CH<sub>2</sub>); 3.94ppm(t; PAMAM-COO-CH<sub>2</sub>-); 4.02ppm(t, CH<sub>2</sub>=CH-COO-CH<sub>2</sub>-); 5.68〜6.32ppm(d+d+d; CH<sub>2</sub>=CH-COO-)であり、変性されたデンドリマーのCDCI<sub>3</sub>中での<sup>13</sup>C-NMRによる特性評価は、-6.18ppm(≡ Si-CH<sub>3</sub>); 8.89ppm(-CH<sub>2</sub>-Si≡); 21.82ppm(-COO-C H<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si≡); 32.37ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)-Si≡); 33.54ppm(-CH<sub>2</sub>-CO-NH-); 34.75ppm(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)-Si≡); 37.10及び37.29ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-); 38.76ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)-COO-); 44.43ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)-COO-); 48.37ppm(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)-Si≡); 48.92ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)-COO-); 49.54ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=); 49.89ppm(≡ Si-O-CH<sub>2</sub>); 51.33ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-); 52.20及び52.60ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-); 66.31ppm(=N-(CH<sub>2</sub>)-COO-CH<sub>2</sub>-); 128.32及び130.18ppm(CH<sub>2</sub>=CH-); 172.21及び172.31ppm(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-及び-CO-NH-)であり、未反応アクリレート試薬のCDCI<sub>3</sub>中での<sup>13</sup>C-NMRによる特性評価は、-6.18ppm(≡ Si-CH<sub>3</sub>); 8.89ppm(-CH<sub>2</sub>-Si≡); 21.82ppm(-COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si≡); 49.89ppm(≡ Si-O-CH<sub>2</sub>); 66.36ppm(CH<sub>2</sub>=CH-COO-CH<sub>2</sub>-); 128.32及び130.18ppm(CH<sub>2</sub>=CH-); 165.92ppm(CH<sub>2</sub>=CH-COO-)であった。

##### 【0034】実施例2

##### (3-アクリロキシプロピル)ビス(ビニルジメチルシロキシ)メチルシラン(B)の合成

3口丸底フラスコに窒素入口、垂直冷却器及びゴム隔膜を備え付けた。窒素が反応混合物中に直接入り反応混合物を泡立てることができるように窒素入口を配置した。冷却器から出る気体を1NのNaOH溶液に引き入

れ、バブラーに送った。窒素雰囲気下、(3-アクリロキシプロピル)ジメチルシラン(2ml、2g、8.47ミリモル)を反応器に導入し、続いてテトラヒドロフラン(THF)(25ml)及びクロロジメチルビニルシラン(6.9ml、6.13g、50.82ミリモル)を導入した。装置を隔膜で密閉し、混合物を攪拌した。水(0.94ml、52ミリモル)を隔膜を通して一滴ずつ導入した。通気窒素下で攪拌したまま16.5時間反応させた。溶剤を蒸発させ、残留生成物を注意深く乾燥させた。生成物は、さらに精製することなく実施例3でを使用した。収率=60.4%。CDC1<sub>3</sub>中での<sup>1</sup>H-NMRによるその特性評価は、0.01ppm(s, -CH<sub>2</sub>-Si-CH<sub>2</sub>-(O-Si=)); 0.12ppm(s; -O-Si(CH<sub>2</sub>), Vi); 0.48ppm(m; CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si=); 1.64ppm(m; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 4.06ppm(t; -COO-CH<sub>2</sub>-); 5.64~6.38ppm(dxd+d; ≡Si-CH=CH<sub>2</sub>)であり、CDC1<sub>3</sub>中での<sup>13</sup>C-NMRによるその特性評価は、-0.43及び0.19ppm(≡Si-CH<sub>2</sub>); 13.43ppm(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si=); 22.35ppm(-COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si=); 66.74ppm(-COO-CH<sub>2</sub>-); 128.62及び130.20ppm(CH<sub>2</sub>=CH-COO-); 131.73及び139.08ppm(CH<sub>2</sub>=CH-Si=); 166.12ppm(-COO-)であった。

#### 【0035】実施例3

(3-アクリロキシプロピル)ビス(ビニルジメチルシロキシ)メチルシラン(B)によるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性

この実施例で使用した手順は、反応装置及び溶剤を予備乾燥させなかったことを除き、(3-アクリロキシプロピル)ジメチルシラン(A)によるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性のために実施例1で使用した手順と同じであった。デンドリマー(0.63g、9.12×10<sup>-4</sup>モル、5.83ミリモルの-NH基); (3-アクリロキシプロピル)ビス(ビニルジメチルシロキシ)メチルシラン(B)(1.93g、5.12ミリモル); 及びメタノール(5ml)を使用して実施例1におけるように高真空下でE3のEDAコアPAMAMデンドリマーを凍結乾燥させた。反応を室温で24時間行った。メタノール中での透析(MWCO: 3500, Spectra/Por 7)により試料を精製した。メタノールの蒸発後、0.79gの試料を回収した。<sup>1</sup>H-NMRにより確認された-NH基の変性度(%)は51%であった。CDC1<sub>3</sub>中での<sup>1</sup>H-NMRによる生成物の特性評価は、0.01及び0.03ppm(s, -CH<sub>2</sub>-Si-CH<sub>2</sub>-(O-Si=)); 0.12ppm(s; -O-Si-CH<sub>2</sub>-(O-Si=)); 0.45ppm(m; -CH<sub>2</sub>-Si=); 1.60ppm(m; -

COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si=); 2.1~3.6ppm(PAMAMデンドリマーブロン); 3.96ppm(t; PAMAM-COO-CH<sub>2</sub>-); 5.65~6.14ppm(d+d+dxd; ≡Si-CH=CH<sub>2</sub>)であり、CDC1<sub>3</sub>中での<sup>13</sup>C-NMRによるその特性評価は、-0.37及び0.29ppm(≡Si-CH<sub>2</sub>); 13.43ppm(-CH<sub>2</sub>-Si=); 22.33ppm(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 32.56ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)-Si=); 33.77ppm(-CH<sub>2</sub>-CO-NH-); 37.35ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-); 49.13ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>); -COO-); 49.83ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=); 51.58ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 52.50ppm及び52.90ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-); 66.82ppm(=N-(CH<sub>2</sub>); -COO-CH<sub>2</sub>-); 128.62及び130.32ppm(CH<sub>2</sub>=CH-COO-); 131.79及び139.10ppm(CH<sub>2</sub>=CH-Si=); 172.50ppm(-CO-NH-及び-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-)であった。

#### 【0036】実施例4

(3-アクリロキシプロピル)トリシロキシ(トリメチルシロキシ)シラン(C)によるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性

この実施例の手順は、(3-アクリロキシプロピル)ビス(ビニルジメチルシロキシ)メチルシラン(B)によるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性のために実施例3で使用した手順と同じであった。E3のEDAコアPAMAMデンドリマー(0.32g、0.47×10<sup>-4</sup>モル、3ミリモルの-NH基)を高真空下で凍結乾燥させ、次に(3-アクリロキシプロピル)トリシロキシ(トリメチルシロキシ)シラン(C)(1.47g、3.6ミリモル)及びジメチルホルムアミド(DMF)(3ml)と混合した。反応を室温で24時間行った。次に、メタノール中での透析(MWCO: 3500, Spectra/Por 7)により試料を精製した。メタノールの蒸発後、0.80gの試料を回収した。<sup>1</sup>H-NMRにより確認された-NH基の変性度(%)は45%であった。CDC1<sub>3</sub>中での<sup>1</sup>H-NMRによる生成物の特性評価は、0.05ppm(s, ≡Si-CH<sub>2</sub>); 0.40ppm(m; -CH<sub>2</sub>-Si=); 1.59ppm(m; -COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si=); 2.1~3.6ppm(PAMAMデンドリマーブロン); 3.96ppm(t; PAMAM-COO-CH<sub>2</sub>-); であり、CDC1<sub>3</sub>中での<sup>13</sup>C-NMRによる生成物の特性評価は、1.68ppm(≡Si-CH<sub>2</sub>); 10.33ppm(-CH<sub>2</sub>-Si=); 22.66ppm(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 32.45ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

-COO- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - Si≡) ; 3.4. 3.4 ppm  
(-CH<sub>2</sub> - CO-NH-及び-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -  
COO-) ; 3.7. 5.8 ppm (-CO-NH-CH<sub>2</sub> -  
CH<sub>2</sub> -NH-) ; 3.9. 0.3 ppm (-CONH-CH<sub>2</sub> -  
CH<sub>2</sub> -NH-) ; 4.4. 6.3 ppm (-CONH-  
CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -NH-) ; 4.8. 5.6 ppm (-CH<sub>2</sub> -  
NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -COO-) ; 4.9. 0.4 ppm  
(-CO-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -N- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -  
COO-) ; 5.0. 2.4 ppm (-CO-NH-CH<sub>2</sub> -  
CH<sub>2</sub> -N-) ; 5.1. 5.8 ppm (=N-CH<sub>2</sub> -  
CH<sub>2</sub> -COO-) ; 5.2. 4.8 ppm (=N-CH<sub>2</sub> -  
CH<sub>2</sub> -CONH-) ; 6.6. 7.8 ppm (N- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -  
COO-CH<sub>2</sub> -) ; 17.2. 5.6 ppm 及び 1  
7.3. 0.2 ppm (-CO-NH-及びCH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -  
COO-) であった。

#### 【0037】実施例5

クロロメチルトリメチルシランによるE3のEDAコア  
PAMAM dendrimerの変性 (表5に示されているデ  
ンドリマー1~3の合成に対応)

32個の-NH<sub>2</sub>表面基を有するE3のEDAコアPAM  
AM dendrimerを、電磁攪拌棒を備えた丸底フラスコ  
内のメタノール中で凍結乾燥させ、一晚減圧下に保っ  
た。得られた凍っている固形物を計量し、次に溶剤に溶  
解させた (表5参照)。次に、この溶液にクロロメチル  
トリメチルシランを加え、冷却器をフラスコに取り付け  
た。反応の全期間中に、混合物を攪拌、加熱及び窒素雰  
囲気下に保った。加熱を停止して試料を採取し、重水素  
化メタノール (CD<sub>3</sub> OD) に溶解させ、デンドリマー  
の変性度 (%) を決定するために<sup>1</sup>H-NMRにより分  
析した。炭酸ナトリウム及びメタノールを反応混合物に  
加え、一晚攪拌し続けた。塩を濾過により除去し、濾液  
をまずメタノール/水 50 : 50 混合物中で透析し、次  
に純粋なメタノール中で透析した。メタノールを蒸発さ  
せ、得られたデンドリマーを幾分減圧下で乾燥させた。

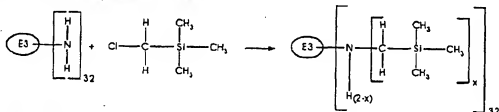
CD<sub>3</sub> OD中での<sup>1</sup>H-NMRによるその特性評価は、  
0. 07 ppm (s, ≡ Si-CH<sub>2</sub>) ; 2. 08~3.  
35 ppm (PAMAM dendrimerプロトン)であ  
った。CD<sub>3</sub> OD中での<sup>13</sup>C-NMRによるその特性評価  
は、-2. 23 ppm (≡ Si-CH<sub>2</sub>) ; 3.4. 8.2 pp  
m (-CH<sub>2</sub> - CO-NH-) ; 3.8. 6.8 ppm (-C  
O-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -N-) ; 3.9. 3.3及び4  
0. 53 ppm (-CO-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -NH-  
CH<sub>2</sub> -Si≡及び-CO-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -N  
H-CH<sub>2</sub> -Si≡) ; 4.2. 0.9 ppm (-CO-NH  
-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -NH<sub>2</sub>) ; 4.2. 9.3 ppm (-CO  
-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -NH<sub>2</sub>) ; 5.1. 1.8 ppm  
(-CO-NH-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -N-及び=N-CH  
-CH<sub>2</sub> -CONH- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -NH<sub>2</sub>) ; 5  
3. 55 ppm (=N-CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> -CONH- (C  
H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -N-) ; 5.4. 1.9 ppm (-NH-CH<sub>2</sub> -  
Si≡) ; 17.4. 6.4. 17.5. 0.0、及び17.5.  
1.0 ppm (-CO-NH-) であった。デンドリマー-3  
の示差走査熱量測定 (DSC) による特性評価 : T<sub>g</sub> =  
17. 4℃ (窒素下、5℃/分で-70℃から130℃  
に加熱)。デンドリマー-3の熱重量分析 (TGA) に関  
する特性評価 (20℃/分で室温から1000℃ま  
で) : 窒素下105℃で1つの分解過程が始まり、この  
分解は308℃ (8.6%の減量) で極大となり、そして  
3つの分解過程が空気中172℃で始まり、分解はそれ  
ぞれ301℃ (5.7%の減量)、408℃ (1.8%の減  
量) 及び541℃ (1.8%の減量) で極大となった。

【0038】表3及び4のデンドリマー-4及び5をこの  
実施例に類似する方法ではあるが、反応物と共に炭酸水  
素ナトリウムを加えて調製した。

【0039】実施例5で実施した方法は、

【0040】

【化2】



のように概略的に表される。

【0041】さらに実施例5で実施した方法を表5にま  
とめた。

【0042】

【表5】



表5

クロロメチルトリメチルシランによるE3のEDA  
コアPAMAM デンドリマーの変性

デンド リマー	n-NH ミリモル	nHalo ミリモル	nHalo/ n-NH	溶剤	T(°C)	時間(h)	%*
1	13.42	6.71	0.5	MeOH	40	73	~6%
				10 ml		(3日)	
2	10.80	5.40	0.5	DMF	40	68.5	19%
				10 ml		(3日)	
3	12.00	6.00	0.5	DMF	80	161	44.5%
				6 ml		(7日)	

a = -NH基の変性度(%) : 粗反応生成物の<sup>1</sup>H-NMR から決定。

n-NH = 反応したNH基の数

nHalo = 反応したハロアルキルシル基の数

(ここでハロはクロロである)

【0043】本発明の方法は溶剤特異性を有するものではなく、メタノール(MeOH)、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸アミド又はテトラメチルウレアのような任意の溶剤に使用することができる。

#### 【0044】実施例6

#### クロロメチルトリメチルシランによるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性

クロロメチルトリメチルシラン(2.00ml; 1.77g; 14.44ミリモル)、ヨウ化ナトリウム(2.4g; 16.0ミリモル; [NaI]/[ClR]=1.1)、下記構造式:

【化3】



により表される18-クラウン-6-エーテル(0.240g; 0.89ミリモル、6.2%/[ClI])及びDMF(5ml)を、電磁攪拌棒及び冷却器を備えた丸底フラスコに導入した。装置全体を窒素雰囲気下にした。反応混合物を60°Cで一晩攪拌及び加熱した。32個の-NH<sub>2</sub>、表面基を有するE3のEDAコアPAMAMデンドリマーを、電磁攪拌棒を備えた丸底フラスコ内のメタノール中で凍結乾燥させ、一晚減圧下にした。得られた凍っている固形物(1.63g、0.23ミリモル; 15.06ミリモルの-NH<sub>2</sub>)を15mlのDMFに溶解させた。全てのデンドリマーが溶解したならば、

その溶液を前記反応混合物に加え、続いて硫酸水素ナトリウム(1.26g; 15.00ミリモル)を加えた。反応混合物を80°Cで攪拌した。時々、<sup>1</sup>H-NMR分析のために試料を採取し、反応の進行を追跡した。-NH<sub>2</sub>基の完全な変性が達成された92時間後に攪拌及び加熱を停止した。混合物を濾過し、そして濾液をまず水/メタノール混合物中で透析し、次に純粋なメタノール中で透析(Spectra/Por 7; MWCO 3500)した。CD<sub>2</sub>OD中での<sup>1</sup>H-NMRによる特性評価は、0.08ppm(s, ≡Si-CH<sub>3</sub>); 2.03~3.33ppm(PAMAMデンドリマープロトン)であった。CD<sub>2</sub>OD中での<sup>13</sup>C-NMRによる特性評価は、-0.90ppm(≡Si-CH<sub>3</sub>); 34.81ppm(-CH<sub>2</sub>, -CO-NH-); 38.05ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 38.62ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N=); 50.74ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 51.16ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N=); 51.56ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>); -N-(CH<sub>2</sub>-SiMe<sub>3</sub>)); 53.51ppm(=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>); -N=); 61.31ppm(=N-CH<sub>2</sub>-SiMe<sub>3</sub>); 174.53及び174.67ppm(-CO-NH-)であった。DSCによる特性評価: T<sub>g</sub>=-5.8°C(窒素下、10°C/分で-50°Cから100°Cに加熱)。TGAによる特性評価(20°C/分で室温から1000°Cまで): 窒素中42°Cで2つの分解過程が始まり、この分解は254°C(83%の減量)及び384°C(11%の

17

減量)でそれぞれ極大となり、そして3つの分解過程が空気中105.3℃で始まり、分解はそれぞれ240℃(55%の減量)、377℃(9%の減量)及び554℃(32%の減量)で極大となった。

#### 【0045】実施例7

#### クロロメチルジメチルビニルシランによるE3のEDAコアPAMAMデンドリマーの変性

実施例5に記載した方法をこの実施例で繰り返した。使用した反応器は、栓、機械的攪拌機及び窒素入口をその上部に有する垂直冷却器を備えた3口丸底フラスコであった。クロロメチルジメチルビニルシラン(8.1ml; 7.22g; 53.64ミリモル)、ヨウ化ナトリウム(8.87g; 59.18ミリモル; [NaI]/[ClR]=1.1)、18-クラウン-6-エーテル(0.72g; 2.72ミリモル、5.1%/[ClR])及びDMF(20+30ml)を使用した。再び、100%の-NH基変性度が得られた。CD<sub>2</sub>OD中での<sup>1</sup>H-NMRによる特性評価は、0.14ppm(s, ≡Si-CH<sub>3</sub>); 2.11~3.34ppm(PAMAMデンドリマープロトン); 5.71~6.26ppm

18

(≡Si-CH=CH<sub>2</sub>)であった。CD<sub>2</sub>OD中での<sup>13</sup>C-NMRによる特性評価は、-2.80ppm(≡Si-CH<sub>3</sub>); 34.77ppm(-CH<sub>2</sub>-CO-NH-); 38.58ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-N=); 50.50ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>-Si(CH<sub>3</sub>), Vi)); 51.09ppm(-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=及びN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH-(CH<sub>3</sub>); -N=); 61.14ppm(=N-CH<sub>2</sub>-Si≡); 133.16及び139.67ppm(≡Si-CH=CH<sub>2</sub>); 174.16及び174.45ppm(-CO-NH-)であった。CD<sub>2</sub>OD中での<sup>1</sup>S-NMRによる特性評価は、-8.74ppm(=N-CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>), Vi)であった。DSCによる特性評価: Tg=-2.5℃(窒素下、10℃/分で-50℃から100℃まで加熱)。

フロントページの続き

- (72)発明者 ベーター アール. ドウボルニック  
アメリカ合衆国, ミシガン 48640, ミッドランド, エリザベス ストリート 917
- (72)発明者 アニエス エム. ドゥルーズ-ジャルーリ  
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, ランカスター 3813

- (72)発明者 ダグラス スワンソン  
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, キャロリーナ ストリート 1418
- (72)発明者 マイケル ジェームス オーエン  
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, ウェスト セント アンドリュース 1505
- (72)発明者 スーザン ビクトリア パーツ  
アメリカ合衆国, ミシガン 48732, エセックスビル, オールド オーチャード ナンバー3 409